

# MÉDICAMENTS BIOSIMILAIRES

## AVENIR DU GÉNÉRIQUE

**4<sup>ème</sup> Journée Pharmaceutique de Mohammedia**  
**Mohammedia – 25/04/2009**

**Dr Youssef KHAYATI**  
**Chef du Service de l'Assurance Qualité**  
**Laboratoire National de Contrôle des Médicaments**  
**Direction du Médicament et de la Pharmacie**

# PLAN

**I. INTRODUCTION**

**II. AVANTAGES**

**III. DEFINITIONS**

**IV. PRINCIPALES CLASSES PHARMACOLOGIQUES**

**V. DIFFÉRENCES ENTRE P.A D'ORIGINE CHIMIQUE/BIOTECH**

**VI. CONTRÔLE DE QUALITÉ ET ENREGISTREMENT**

**VII. SITUATION AU MAROC**

**VIII. CONCLUSION**

## INTRODUCTION

- Les médicaments biologiques sont intrinsèquement différents, et plus complexes que les petites molécules chimiques.
- La biotechnologie offre des solutions fascinantes dans le domaine de la pharmacie
- mode de production industrielle particulier
- Risque d'Immunogénicité
- C'est un marché en pleine expansion

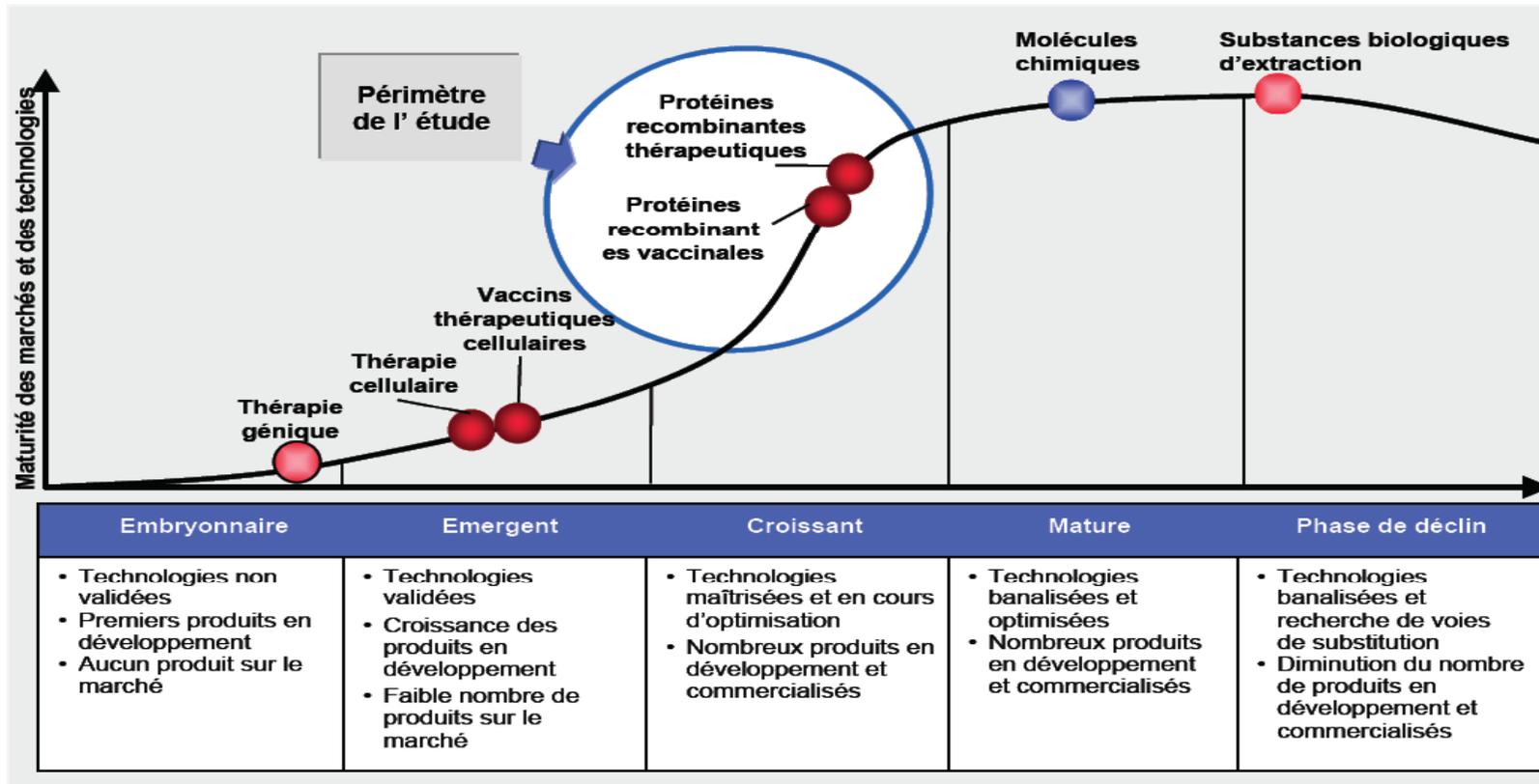
## INTRODUCTION

- Depuis 2000, plusieurs principes actifs "biotechnologiques" (hormone de croissance- insuline- facteur VIII- EPO – Filgrastim (G-CSF ) sont déjà tombés dans le domaine public
- La traçabilité des médicaments biotechnologiques doit être assurée
- AMM obtenue selon la procédure centralisée (ADN recombinant, anticorps monoclonaux, médicaments de la thérapie génique.....) .
- En avril 2006,, la Commission européenne accorde sa première AMM pour l OMNITROPE® , un biosimilaire du génériqueur Sandoz

## AVANTAGES

- ☛ Les médicaments issus de la biotechnologie ont permis une meilleure qualité de vie :
  - ▶ Des traitements mieux ciblés pour la réduction des effets secondaires
  - ▶ nouvelles armes thérapeutiques plus efficaces pour des maladies mal ou non traitées
  - ▶ Mise en place de nouveaux concepts thérapeutiques
  - ▶ Traitements moins lourds
  - ▶ Réduction du coût relatif aux soins de santé
  - ▶ Diminution des besoins en chirurgie et en hospitalisation

# AVANTAGES



Importance croissante des médicaments issus des biotechnologies

- 80 milliards de \$ en 2008
- 15% du marché mondial / évolution de 15% par an [IMS Health](#).

## DÉFINITIONS

Les biosimilaires « génériques » de produits issus des biotechnologies

Un médicament **biosimilaire** est un médicament qui a un profil de **qualité**, d'**efficacité** et de **sécurité similaire** à un médicament biologique de **référence**.

le biosimilaire est un médicament biologique qui fait référence à un médicament biologique ayant obtenu une AMM, dont l'équivalence avec le médicament biologique de référence a été prouvée en termes de qualité pharmaceutique, d'innocuité et d'efficacité (essais non-cliniques et cliniques).

“ Médicament biologique similaire” *EMEA*

“ biogénériques” *INDE*

“ follow-on protein products ” *USA*

“ follow-on biologicals ” *Japon*

La réglementation des *Follow-On Biologicals* n'est pas encore établie à ce jour

## DÉFINITIONS

Un "médicament **biologique**" est un médicament dont la **substance active** est une substance qui est produite à partir d'une **source biologique** ou en est **extraite** et dont la caractérisation et la détermination de la **qualité** nécessitent une combinaison d'essais physico-chimicobiologiques, ainsi que la connaissance de son **procédé de fabrication** et de son **contrôle** .

Produits préparés par biotechnologie (technologie de l'ADN recombinant, dans les cellules procaryotes, eucaryotes).

*Le médicament générique est un médicament qui a la même composition qualitative et quantitative en substances actives et la même forme pharmaceutique, et dont la bioéquivalence avec le médicament de référence a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité.*

## PRINCIPALES CLASSES PHARMACOLOGIQUES

### **HORMONES:**

Hormone de croissance: Somatropine

Hormone de la stérilité féminine: la FSH et la LH recombinante

La TSH (thyreostimuline hormone)

l'Insuline humaine

### **ANTICORPS MONOCLONAUX:**

traitement du cancer, de la polyarthrite rhumatoïde, du psoriasis,  
rejet de transplantation

### **CYTOKINES BIOSYNTHETIQUES et médicaments agissant sur les cytokines :**

CICLOSPORINE et Tacrolimus : immunosuppresseur

Interleukine -2 humaine recombinante

Interférons recombinants (sclérose en plaque,  
traitement des hépatites)

Erythropoietine : traitement de l'anémie des  
insuffisants rénaux chroniques

# PRINCIPALES CLASSES PHARMACOLOGIQUES

## **ENZYMES :**

Utilisés principalement dans le domaine de l'hématologie  
Streptokinase, altépase

## **BIOMÉDICAMENTS DE LA COAGULATION:**

Facteur de la coagulation obtenu par génie génétique

## **VACCINS RECOMBINANTS**

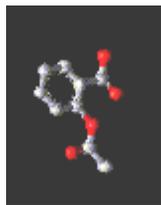
Ils font partie des premiers bio médicaments

# UN MÉDICAMENT BIOSIMILAIRE EST-IL COMPARABLE À UN GÉNÉRIQUE ?

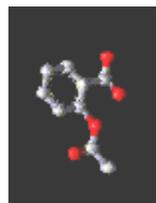
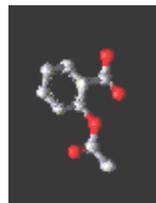
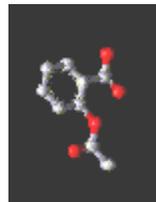
## Génériques

Expiration de la licence

Temps



Molécule chimique



**Possibilité de copier cette molécule**

**Formule qualitative et quantitative ):**

- **Prouver la qualité et l'équivalence**
- **Les données cliniques ne sont pas exigées**
- **Les données pharmacotox ne sont pas exigées**

## UN MÉDICAMENT BIOSIMILAIRE EST-IL COMPARABLE À UN GÉNÉRIQUE ?

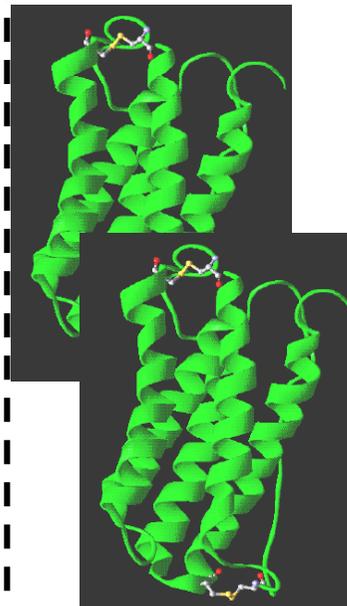
### Biosimilaires

### Expiration de la licence

Time



Médicament biologique



### Biosimilaires (EU)

Possibilité de copier cette molécule

copie non identique – similaire

→ exigence d'un dossier prouvant la qualité, l'efficacité et l'innocuité par rapport au médicament de référence

→ Exigences des études cliniques et toxicologiques

## UN MÉDICAMENT BIOSIMILAIRE EST-IL COMPARABLE À UN GÉNÉRIQUE ?

P.A chimique	P.A Biotech
Fabriqué par synthèse chimique	Fabriqué par une cellule vivante Lignée cellulaire unique provenant de bactérie ou mammaire, Protéines recombinantes
Structure définie et facile à caractériser	Structure hétérogène, difficile à caractériser, mélange de molécules
Relativement stable	Variable ; sensible aux conditions externes
Habituellement pris par voie orale et prescrit par un médecin généraliste	Habituellement injecté et prescrit par des médecins spécialistes
Impuretés bien connues	Profil des Impuretés est complexe

## LE CONTRÔLE DE QUALITÉ DES BIOSIMILAIRES:

1. Évaluation des dossiers techniques
2. Contrôle des matières premières
3. Contrôle du procédé de fabrication
4. Contrôle du produit fini
5. Validation des méthodes de contrôle et du procédé de fabrication
6. Contrôle de la stabilité

## LE CONTRÔLE DE QUALITÉ DES BIOSIMILAIRES:

### Évaluation du dossier technique :

Circulaires ministérielles n°48 et 49 ,le dossier d'AMM pour les produits biologiques similaires est la suivante:

- La documentation pharmaceutique
- La documentation toxicologique et pharmacologique
- La documentation clinique
- La documentation virologique pour les produits biologiques

Les référentiels :

- Les pharmacopées en vigueur
- Les normes ICH
- Les guidelines et directives Européennes
- Le guide des bonnes pratiques de fabrication
- Les circulaires du Ministère de la Santé

## LES BIOSIMILAIRES: EXIGENCES I.C.H

- **Q5A : Sécurité virale des produits biotechnologiques**
- **Q5B: analyse des vecteurs d'expression dans les cellules utilisées pour la production protéique dérivée de l'ADNr**
- **Q5C: Etude de stabilité des produits biotechnologiques**
- **Q5D: préparation et caractérisation des substrats cellulaires**
- **Q 6 B : Spécifications : méthodes analytiques et critère d'approbation pour les produits biologiques et issus de la biotechnologie**

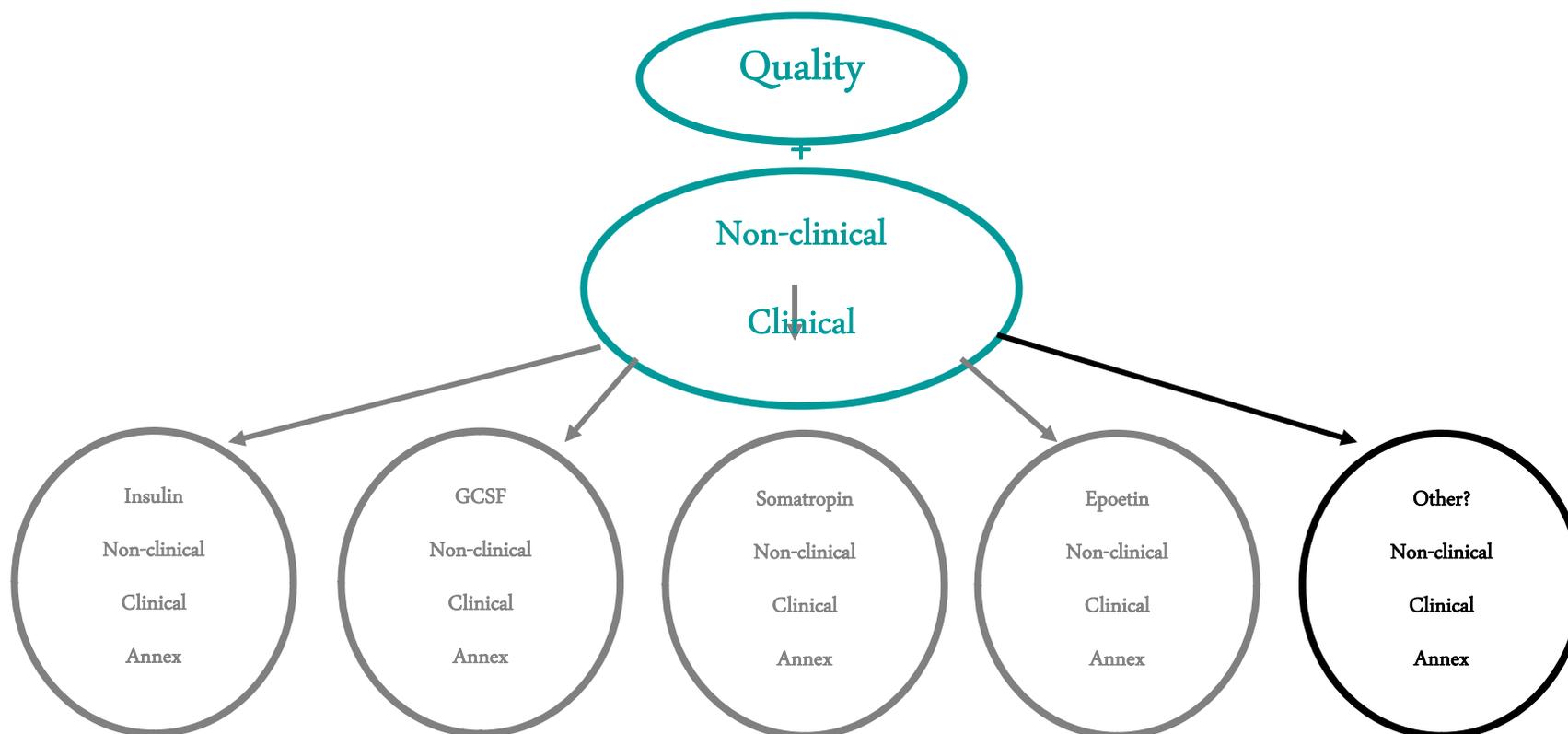
## LES BIOSIMILAIRES: EXIGENCES EMEA

### Overarching Guideline

“Guideline on Similar Biological Medicinal Products”

(CHMP/437/04)

Covering Biotechnology-derived “Biosimilar” Proteins



## LES BIOSIMILAIRES: SITUATION AU MAROC

On assiste à une augmentation des dépôts de dossiers issus de la biotechnologie en vue de l'octroi de l'AMM.

Tous ces produits sont importés et donc on déjà l'autorisation de mise sur le marché dans leurs pays d'origine.

Des textes d'application concernant les bio similaires sont en cours d'élaboration au Maroc (code de la pharmacie 17/ 04 )

- » Article 2 qui définit la spécialité générique
- » Article 12 les modalités de constitution du dossier de demande d'AMM

Les contrôles, ils sont réalisés conformément aux dossiers techniques et à la réglementation internationale en vigueur

- Normes ICH citées précédemment
- Directive européenne 2004 / 27/ EC
- Pharmacopée européenne

## CONCLUSION

Un médicament biosimilaire est un médicament qui a un profil de qualité, d'efficacité et de sécurité similaire à un médicament biologique de référence.

Le marché des biosimilaires est un marché prometteur

Nouvelle voie de développement pour les laboratoires

Le cadre légal existe « directives européennes et normes ICH » depuis 2004

Le prix est un frein l'accessibilité à ces traitements.